



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

103 11 452.1

**Anmeldetag:**

15. März 2003

**Anmelder/Inhaber:**

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim/DE

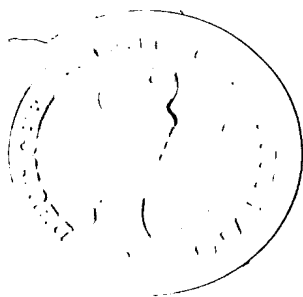
**Bezeichnung:**

Analysesystem zur reagenzienfreien Bestimmung der  
Konzentration eines Analyten im lebenden Gewebe

**IPC:**

A 61 B, G 02 B

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**



München, den 27. November 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Letang

5 Anmelder: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

10 Analysesystem zur reagenzienfreien Bestimmung der  
Konzentration eines Analyten im lebenden Gewebe

Die Erfindung betrifft ein System, mit dem die Konzen-  
15 tration eines Analyten perkutan innerhalb des lebenden  
Gewebes bestimmt werden kann.

Medizinisch relevante Analyten, auf die sich die Erfin-  
dung bezieht, sind beispielsweise Cholesterin, Trigly-  
20 ceride, Harnsäure, Harnstoff, Proteine (insbesondere  
Albumin), Globuline, Hämatokrit und Hämoglobin. Ein be-  
sonders wichtiger Analyt ist die Glucose, weil deren  
quantitative Analyse Voraussetzung dafür ist, daß Diabe-  
tiker ihre Insulin-Injektionen jeweils dem tatsächlichen  
25 Bedarf anpassen und dadurch Schwankungen des Blutzucker-  
Spiegels außerhalb eines relativ engen Normbereiches ver-  
mieden werden. In umfangreichen Untersuchungen wurde  
nachgewiesen, daß schwerwiegende Langzeitfolgen des Dia-  
betes Mellitus (beispielsweise Erblinden infolge einer  
30 Zerstörung der Netzhaut) weitgehend vermieden werden  
können, wenn eine solche enge Kontrolle des Blutzucker-  
Spiegels gewährleistet ist. Voraussetzung hierfür ist  
jedoch eine sehr häufige, nach Möglichkeit kontinuierli-  
che Bestimmung der Glucosekonzentration im Körper des  
35 Patienten. Nachfolgend wird beispielhaft auf Glucose als

Analyt Bezug genommen. Dies darf jedoch nicht als Beschränkung der generellen Anwendbarkeit der Erfindung, die sich für verschiedene Analyten eignet, verstanden werden.

5

Die Konzentration von Analyten in Körperflüssigkeiten wird für medizinische Zwecke weit überwiegend mittels Reagenzien bestimmt. Dabei wird eine Probe der Körperflüssigkeit (insbesondere Blut) entnommen und im Labor in vitro analysiert. Obwohl diese Verfahren ständig verbessert wurden und mittlerweile kleine handliche Analysesysteme zur Verfügung stehen, ist nachteilig, daß für jede einzelne Untersuchung eine Blutentnahme erforderlich und keine kontinuierliche Messung möglich ist.

15

Dies hat zur Folge, daß die Beobachtung der Glucosewerte im Körper des Patienten nur lückenhaft und punktuell ist. Aus hygienischen (Entzündungsgefahr an der Einstichstelle) und psychischen (Schmerz durch den Einstich) Gründen sind für den Patienten nur relativ wenige Analysen pro Tag zumutbar. Damit erhöht sich die Gefahr von Über- und Unterzuckerungen sowie von irreversiblen Langzeitschädigungen. Ein Meßsystem, das die Glucosekonzentration kontinuierlich ermittelt, könnte hingegen rechtzeitig vor kritischen hyper- oder hypoglykämischen Werten warnen und die notwendigen Daten für eine exakte Insulindosierung liefern.

25

Es wurden bereits zahlreiche Vorschläge zur kontinuierlichen quantitativen Analyse in vivo gemacht:

30

- Es wurde vorgeschlagen, dem Körper ständig interstitielle Flüssigkeit zu entnehmen und diese zu einem außerhalb des Körpers befindlichen Meßsystem zu pumpen, in dem die Glucosekonzentration elektrochemisch bestimmt wird (WO 97/42868). Dieses Verfahren ist

35

jedoch sehr aufwendig und aufgrund des Verbrauchs von Reagenzien und Perfusionslösung nur für kurze Tragezeiten (einige Tage) geeignet.

- Ein anderer Ansatz, bei dem ebenfalls Reagenzien erforderlich sind, ist in der WO 97/19344 beschrieben. Dabei werden die erforderlichen Chemikalien, die zur Umsetzung der Glucose benötigt werden, in den Körper eingebracht. Daraus resultieren Probleme mit Produkten der Umsetzung, die toxisch sein können. Außerdem wird die Glucosekonzentration durch die Messung beeinflusst und das Meßergebnis dadurch unter Umständen verfälscht.
- Zahlreiche Vorschläge zur reagenzfreien Analytik in vivo basieren auf der optischen Absorptionsspektroskopie. Beispielsweise ist in der WO 99/07277 eine Vorrichtung zur in-vivo-Analyse beschrieben, die eine Meßsonde mit einer in die Haut einstechbaren Kanüle einschließt. Im Innern der Kanüle verlaufen Lichtleitfasern. Die Analyse basiert auf der Wechselwirkung von interstitieller Flüssigkeit, die durch eine Perforation der Kanüle an die Mantelfläche der Lichtleitfasern gelangt, mit in deren Innerem transportiertem Licht. Insbesondere können dabei die Prinzipien der ATR-Spektroskopie verwendet werden.

Es gibt viele weitere Beispiele für aus der Literatur bekannte Ansätze zur kontinuierlichen, insbesondere reagenzienfreien, in-vivo-Analyse im menschlichen Körper. Nähere Informationen hierzu können den vorstehend genannten Literaturstellen entnommen werden. Insbesondere die zuletzt genannte WO 99/07277 enthält eine eingehende Erörterung des diesbezüglichen Standes der Technik.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues und verbessertes Gerät für die reagenzienfreie in-vivo-

Analytik zur Verfügung zu stellen. Zur Lösung dieser Aufgabe wird ein Gerät zur reagenzienfreien Bestimmung der Konzentration eines Analyten im lebenden Gewebe vorgeschlagen, das folgende Komponenten umfaßt:

5

Einen Lichtsender zum Erzeugen von monochromatischem Primärlicht,

einen Streulicht-Perkutansensor, der

- 10 - durch die Hautoberfläche in die Haut einsteckbar ist, so daß sich ein Sensorkopf am Vorderende des Streulicht-Perkutansensors in der Haut befindet,
- einen Einstrahlungslichtleiter einschließt, in dem Primärlicht durch die Hautoberfläche in das Körper-
- 15 innere geleitet wird, und der an seinem Vorderende eine Lichtaustrittsfläche aufweist, durch die das Primärlicht aus dem Einstrahlungslichtleiter in ein Untersuchungsvolumen in dem Körper eindringt, und
- einen Detektionslichtleiter einschließt, der an seinem
- 20 Vorderende eine Lichteintrittsfläche aufweist, durch die in dem Untersuchungsvolumen gestreutes Sekundärlicht in den Detektionslichtleiter eindringt, und in dem das Sekundärlicht durch die Hautoberfläche aus dem Körper heraus geleitet wird,

25

und

- eine mit dem Detektionslichtleiter verbundene wellenlängenselektive Detektionseinrichtung zur Detektion von Raman-gestreuten Anteilen des Sekundärlichts und einer
- 30 Auswerteeinrichtung zur Ermittlung der Konzentration des Analyten aus den Raman-gestreuten Anteilen des Sekundärlichts.

Bei der Raman-Spektroskopie wird monochromatisches Primärlicht eines Lasers in die Probe eingestrahlt und das

35

dabei in der Probe durch Streuung erzeugte Sekundärlicht spektral untersucht. Das Spektrum enthält in der Nachbarschaft der Primärlichtlinie eine Linienstruktur, die als Raman-gestreutes Licht bezeichnet wird. Das Spektrum des  
5 Raman-gestreuten Lichts ist auf Änderungen der Schwingungs- und/oder Rotationszustände der streuenden Moleküle zurückzuführen und deswegen für diese charakteristisch. Da die Intensität des Raman-gestreuten Lichts mit der Konzentration der Moleküle korreliert, ist  
10 eine quantitative Analyse möglich.

Um eine hinreichende Auflösung der Raman-Spektralbanden zu ermöglichen, muß das Primärlicht sehr schmalbandig (also im technischen Sinne monochromatisch) sein. Übli-  
15 cherweise wird Laserlicht verwendet, wobei die Emission eines Multimode-Lasers ausreichend monochromatisch ist.

Die Selektion der Raman-Banden aus dem Streulicht erfolgt mittels einer geeigneten wellenlängenselektiven Detek-  
20 tionseinrichtung. In der Regel werden Spektrometer verwendet, die eine spektral aufgelöste Detektion von mindestens einem Teil des Raman-Spektrums ermöglichen. Grundsätzlich können jedoch auch andere wellenlängenselektive Detektionseinrichtungen verwendet werden, wobei es aus-  
25 reichend sein kann, mittels Filtern nur eine oder einige wenige Banden des Raman-Spektrums des gesuchten Analyten zu erfassen. Hierfür sind eine Vielzahl von Verfahren und Geräten bekannt, die auch im Rahmen der Erfindung verwendet werden können.

30 Die Raman-Spektroskopie hat in der chemischen Analytik eine erhebliche Bedeutung. Schwerwiegende Probleme werden allerdings dadurch verursacht, daß das gestreute Sekundärlicht außer dem Raman-Streulicht andere Lichtanteile  
35 enthält, deren Intensität sehr viel größer ist.

- Das zur Anregung des Raman-gestreuten Lichts erforderliche Primärlicht wird in dem Untersuchungsobjekt auch elastisch gestreut (Rayleigh-Streuung), wobei in einem streuenden (turbiden) Medium die Intensität der Rayleigh-Streuung typischerweise etwa  $10^6$  mal so hoch wie die Intensität des Raman-gestreuten Lichts ist.
- Eine zusätzliche Störung wird in der Praxis durch Primärlicht verursacht, das - beispielsweise infolge einer Reflexion an Bauteilen der Apparatur ebenfalls detektiert wird und dessen Intensität um mehrere Größenordnungen über der des Raman-gestreuten Lichts liegt.
- Eine besonders problematische Störung entsteht, wenn die zu untersuchende Probe fluoreszierende Moleküle enthält. Während die Störung durch Rayleigh-gestreutes Licht und durch überlagertes Primärlicht eine von dem verschiedenen Wellenlänge hat und deswegen mittels eines geeigneten Filters reduziert werden kann, überlagert Fluoreszenzlicht meist die Raman-Banden und kann deshalb nicht durch Filtern abgetrennt werden.
- Hinzu kommen Störlichtanteile, die in optischen Lichtleitern (Lichtleitfasern) dadurch entstehen, daß auch in der Faser Raman-Streuung und Fluoreszenz stattfinden.

25

Aufgrund dieser großen Probleme wurde die Raman-Spektroskopie ursprünglich nur in sehr klaren (von Streuzentren freien) Probenmaterialien verwendet. Zwar ist diese Beschränkung infolge der Verfügbarkeit von Lasern als sehr scharf monochromatischen Lichtquellen und verbesserter Filtertechniken weitgehend überwunden worden. Der Verwendung der Raman-Spektroskopie bei der Untersuchung biologischer Materialien stehen jedoch nach wie vor sehr große

30

Schwierigkeiten entgegen, wie auch aus den bisher hierzu unternommenen Versuchen deutlich wird.

Das US-Patent 5,481,113 befaßt sich mit der Analyse biologischer Materialien mittels Raman-Spektroskopie. Zuvor waren derartige Messungen an Zitrusfrüchten durchgeführt worden, um durch Analyse bestimmter Komponenten deren Geschmackseigenschaften zu untersuchen. Das dabei verwendete Verfahren sei jedoch wegen der für das Anregungslicht verwendeten Wellenlänge im sichtbaren Bereich des Spektrums (bei ca. 500 nm) für klinisch-medizinische Tests am lebenden Körper nicht geeignet. Durch das kurzwellige Anregungslicht werde störende Fluoreszenz erzeugt. Außerdem könne es zu Beschädigungen der Probe durch Photolyse kommen. Um diese Probleme zu vermeiden, wird empfohlen, Primärlicht mit einer wesentlich größeren Wellenlänge im Bereich des nahen Infrarot zu verwenden. Infolge der geringeren Quantenenergie dieses Lichts werde das Auftreten von Fluoreszenz vermieden und dadurch das Signal-zu-Untergrund-Verhältnis (S/N-Verhältnis) verbessert.

In dem US-Patent 6,151,522 kommen die Autoren aufgrund von Messungen an Glucoselösungen zu dem Ergebnis, daß es wegen der außerordentlich geringen Intensität der Raman-Banden praktisch unmöglich sei, physiologische Konzentrationen der Glucose mittels konventioneller spontaner Raman-Spektroskopie zu bestimmen. In den Experimenten der Autoren sei es jedenfalls sogar mit Belichtungszeiten von 20 Minuten nicht möglich gewesen, eine Konzentration von etwa 10 mg/ml nachzuweisen. Deshalb wird vorgeschlagen, eine wesentliche Verstärkung des Raman-Signals durch die Verwendung eines zusätzlichen Pumplasers zu erreichen. Die Frequenz des Pumplasers wird variiert, wobei ein verstärktes Raman-Signal ("enhanced Raman") immer dann auf-



tritt, wenn die Differenz zwischen der Frequenz des Pump-  
 lasers und der Frequenz des Testlasers, die konstant ge-  
 halten wird, der Wellenzahl einer charakteristischen  
 Raman-Linie entspricht. So wird ein Raman-Spektrum in  
 5 Abhängigkeit von der Anregungsfrequenz generiert. Zu-  
 gleich soll das S/N-Verhältnis durch ein frequenzselekti-  
 ves Verfahren mit Hilfe eines Lock-In-Verstärkers verbes-  
 sert werden. Als Anwendungsbeispiele werden die nicht-  
 invasive Analyse von Glucose durch direktes Bestrahlen  
 10 eines geeigneten Körperteils (zum Beispiel des Ohrs) und  
 die Identifizierung von Krebszellen (beispielsweise in  
 der Brust, der Gebärmutter und den Eierstöcken) genannt.  
 Die in diesem US-Patent beschriebene Technologie ist je-  
 doch technisch sehr aufwendig und eignet sich deshalb  
 15 nicht für die routinemäßige, kontinuierliche Analytik  
 wichtiger Analyten, insbesondere von Glucose.

Ein weiteres Beispiel für die Verwendung der Raman-Spek-  
 troskopie zur Detektion von Gewebeveränderungen im Zusam-  
 20 menhang mit der Früherkennung von Krebs ist in der Publi-  
 kation

Martin G. Shim et al. "Assessment of EX vivo and In  
 vivo Near-Infrared Raman Spectroscopy for the Classi-  
 25 fication of Dysplasia Within Barrett's Esophagus", in  
 Biomedical Spectroscopy: Vibrational Spectroscopy and  
 Other Novel Techniques, A. Mahadevan-Jansen, G.J.  
 Puppels, Editors, Proceedings of SPIE Vol. 3918  
 (2000), 114-199

30

beschrieben.

Die WO 97/34175 befaßt sich mit der Verbesserung ver-  
 schiedener Arten der Streulichtspektroskopie durch beson-  
 35 dere Gestaltungen der hierzu verwendeten Lichtleitfasern.  
 Auch hier wird das grundsätzliche Potential der Raman-  
 Spektroskopie für verschiedene industrielle und medizini-  
 sche Anwendungen hervorgehoben. Zugleich wird auf die

außerordentlich großen Schwierigkeiten hingewiesen, die damit zusammenhängen, daß das Nutzsignal extrem schwach ist. Die Meßtechnik müsse deshalb unglaublich effizient sein. Beispielsweise sei es bei der Raman-Spektroskopie erforderlich, sogar den Störeinfluß der kosmischen Strahlung (mittels Detektion der singularär auftretenden kosmischen Photonen) zu eliminieren. In dem Dokument wird davon ausgegangen, daß für die Streulichtspektroskopie üblicherweise parallel verlaufende Lichtleitfasern verwendet werden, von denen eine zum Einstrahlen des Primärlichts dient (nachfolgend als "Einstrahlungslichtleiter" bezeichnet) und eine andere zum Transport des Streulichts von dem Untersuchungsvolumen zu dem Spektrometer ("Detektionslichtleiter") dient. Es wird erläutert, daß das S/N-Verhältnis wesentlich davon abhängt, daß der von dem Detektionslichtleiter "beobachtete" Teil der Probe ("field of view", nachfolgend "Detektionsbereich") weitgehend mit dem von dem Primärlicht beleuchteten Bereich der Probe ("Einstrahlungsbereich") übereinstimmt und der Weg des Streulichts zu der Lichteintrittsfläche des Detektionslichtleiters möglichst kurz ist. Um dies zu erreichen, werden optische Anordnungen vorgeschlagen, bei denen der von dem (vorzugsweise aus mehreren Lichtleitfasern bestehenden) Detektionslichtleiter erfaßte Detektionsbereich durch eine reflektierende innere Oberfläche beeinflußt wird. Außerdem werden verschiedene Filteranordnungen beschrieben, die dazu dienen, Störlichtbestandteile, die auf in dem Lichtleiter selbst stattfindende Raman-Streuung oder Fluoreszenz zurückzuführen sind ("silica-Raman"), zu eliminieren.

Eine ähnliche optische Anordnung mit einer reflektierenden (um  $45^\circ$  zu der Achse geneigten) Fläche am Ende eines Detektionslichtleiters wird in der WO 98/55850 beschrieben.

Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß die Raman-Spektroskopie erfolgreich für eine kontinuierliche, reagenzienfreie minimalinvasive Bestimmung der Konzentration von Glucose und anderen Analyten im menschlichen Gewebe verwendet werden kann, wenn das Analysesystem einen Streulicht-Perkutansensor einschließt, der einen Einstrahlungslichtleiter zum Einstrahlen des Lichts in ein innerhalb des Körpers befindliches Untersuchungsvolumen und einen Detektionslichtleiter, durch den in dem Untersuchungsvolumen gestreutes Sekundärlicht erfaßt und aus dem Körper herausgeleitet wird, enthält. Der Streulicht-Perkutansensor sollte einen Gesamtdurchmesser von höchstens 2 mm, bevorzugt höchstens 1 mm und besonders bevorzugt höchstens 0,5 mm haben. Dadurch kann er weitgehend schmerzfrei an dem gewünschten Untersuchungsort in die Haut gesteckt werden. Dabei wird zweckmäßigerweise eine Einführhilfe mit einer in die Haut einstechbaren Hohl-  
nadel (nach Art eines Peel-Katheder) verwendet, die gemeinsam mit dem Streulicht-Perkutansensor in die Haut gestochen wird. Die Einführhilfe kann anschließend wieder entfernt werden. Diese Vorgehensweise ist bekannt. Entsprechende Einführhilfen sind für andere Zwecke (insbesondere für die Implantation von Kathetern) verfügbar.

Die Qualität der Analyse wird erhöht, wenn die nachfolgend erläuterten bevorzugten Ausgestaltungen der Erfindung berücksichtigt werden.

Je nach der Ausgestaltung des Streulicht-Perkutansensors eignet sich die Erfindung für unterschiedliche Lokalisierungen des Untersuchungsvolumens im menschlichen (oder tierischen) Körper. Er kann insbesondere auch so ausgebildet sein, daß er sich zum Einführen in eine Vene eignet, so daß die Analyse unmittelbar im strömenden Blut

- stattfindet. Vorzugsweise ist der Streulicht-Perkutan-  
sensor jedoch so ausgebildet, daß sich das Untersuchungs-  
volumen bei in die Haut eingestecktem Perkutansensor im  
subkutanen Bindegewebe befindet, und die Raman-Streuung  
5 der dort vorhandenen interstitiellen Flüssigkeit detek-  
tiert wird. Im Rahmen der Erfindung wurde festgestellt,  
daß die interstitielle Flüssigkeit für die Raman-Spektro-  
skopie besonders geeignet ist. Einerseits folgt die Glu-  
cosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit in  
10 guter Nahrung der Konzentration von Glucose im Blut. An-  
dererseits enthält sie im Vergleich zu Blut sehr viel  
weniger fluoreszierende Moleküle, so daß die Störung  
durch Fluoreszenz geringer als im Blut ist.
- 15 Eine weitere Reduktion der Störung durch Fluoreszenz wird  
dadurch erreicht, daß am Vorderende des Streulicht-Perku-  
tansensors eine semipermeable Membran angebracht ist,  
durch die der Zutritt von Makromolekülen mit einem Mole-  
kulargewicht oberhalb der Ausschlußgrenze (molecular  
20 cutoff) der semipermeablen Membran zu dem Untersuchungs-  
volumen verhindert wird. Die Ausschlußgrenze der Membran  
beträgt vorzugsweise höchstens 50 kDa, wobei ein Wert von  
höchstens 20 kDa besonders bevorzugt ist.
- 25 Die Wellenlänge des zur Anregung der Raman-Streuung ver-  
wendeten Primärlichts beträgt vorzugsweise höchstens  
900 nm, wobei Werte von höchstens 800 nm oder sogar von  
höchstens 600 nm besonders bevorzugt sind. Durch diese  
(im Gegensatz zu dem Stand der Technik gemäß dem US-Pa-  
30 tent 5,481,113) verhältnismäßig kurze Wellenlänge wird  
die Intensität des Raman-gestreuten Lichts wesentlich  
erhöht, weil der Wirkungsquerschnitt der Raman-Streuung  
mit der vierten Potenz der Frequenz des Anregungslichts  
zunimmt. Wegen der im Rahmen der Erfindung reduzierten

Fluoreszenzstörung kann dieser Effekt vorteilhaft zur Verbesserung des S/N-Verhältnisses genutzt werden.

Allerdings sind im Rahmen der Erfindung extrem kurze Wellenlängen, insbesondere im UV-Bereich unterhalb von 300 nm, weniger bevorzugt, insbesondere weil in diesem Bereich Schädigungen des Gewebes zu befürchten sind. Dieser Wellenlängenbereich, der die Erzeugung angeregter elektronischer Zustände ermöglicht, wird häufig für das sogenannte Resonance Raman Scattering genutzt, wobei die Nachteile von Gewebeschädigungen für den Vorteil eines höheren S/N-Verhältnisses in Kauf genommen werden müssen. Im Rahmen der Erfindung wird bevorzugt spontane Raman-Streuung verwendet. Auch die besondere Form der Raman-Spektroskopie mit mehr als einer Wellenlänge des eingestrahlten Lichts, wie sie in dem US-Patent 6,151,522 beschrieben wird, ist im Rahmen der Erfindung nicht vorteilhaft.

Schließlich werden Verbesserungen dadurch erreicht, daß der von dem Detektionslichtleiter erfaßte Detektionsbereich mittels einer Reflexionsfläche in Richtung auf den von dem Primärlicht beleuchteten Einstrahlungsbereich ausgerichtet wird. Die Reflexionsfläche ist dabei so ausgebildet und angeordnet, daß das aus dem Einstrahlungslightleiter abgestrahlte Primärlicht nicht auf die Lichteintrittsfläche des Detektionslichtleiters reflektiert wird, jedoch gestreutes Sekundärlicht infolge der Wirkung der Reflexionsfläche in größerem Ausmaß von dem Detektionslichtleiter erfaßt wird.

Durch die Erfindung wird eine Vielzahl von Vorteilen erreicht:

- Im Gegensatz zu Verfahren, bei denen Licht zu analytischen Zwecken durch die Haut in darunter liegende Ge-

webeschichten eingestrahlt wird, gibt es keine Probleme durch Streuung und Absorption an der Hautoberfläche.

- 5 - Da die verwendeten Lichtwellenlängen im sichtbaren Spektrum oder im unmittelbar benachbarten Infrarotbereich liegen, können für die Lichtleiter optische Fasern aus üblichen Silikatgläsern verwendet werden. Dies steht im Gegensatz zu der MIR-Absorptionsspektroskopie, bei der mit wesentlich längeren Wellenlängen gearbeitet wird und deswegen problematische Spezialmaterialien verwendet werden müssen.
- 10 - Die Analyse ist praktisch verzögerungsfrei (real time) möglich.
- Ein einziger Einstich genügt für längere Zeit. Die  
15 Erfindung ist deshalb auch für die Verwendung durch den Patienten selbst ("home-monitoring") geeignet.
- Da keine Reagenzien erforderlich sind, bestehen keine Probleme mit deren Lokalisierung und Zuführung. Es können keine toxischen Reste im Körper bleiben.

20

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert. Die darin dargestellten und beschriebenen Besonderheiten können einzeln oder in Kombination verwendet werden, um bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung zu schaffen. Es  
25 zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines erfindungsgemäßen Analysesystems;

30

Fig. 2 eine vergrößerte Darstellung eines Ausschnitts aus Figur 2 mit einem in die Haut eingesteckten Streulicht-Perkutansensor im Schnitt;

- Fig. 3 eine schematische perspektivische Darstellung eines Sensorkopfes;
- 5 Fig. 4 einen Querschnitt durch die Lichtleiter des in Fig. 3 dargestellten Sensorkopfes;
- Fig. 5 eine schematische perspektivische Darstellung einer zweiten Ausführungsform eines Sensorkopfes;
- 10 Fig. 6 einen Querschnitt durch die Lichtleiter des in Fig. 5 dargestellten Sensorkopfes;
- Fig. 7 einen schematischen Längsschnitt durch eine dritte Ausführungsform eines Sensorkopfes;
- 15 Fig. 8 einen Querschnitt durch die Lichtleiter des in Fig. 7 dargestellten Sensorkopfes;
- 20 Fig. 9 eine schematische perspektivische Darstellung einer vierten Ausführungsform eines Sensorkopfes;
- Fig. 10 einen Querschnitt durch die Lichtleiter des in Fig. 9 dargestellten Sensorkopfes;
- 25 Fig. 11 eine schematische perspektivische Darstellung einer fünften Ausführungsform eines Sensorkopfes;
- 30 Fig. 12 eine graphische Darstellung der Abhängigkeit der absoluten Raman-Intensität und der relativen Raman-Intensität von dem Neigungswinkel einer am Sensorkopf vorgesehenen Reflexionsfläche mit Filtereigenschaften.
- 35

Figur 1 zeigt in stark schematisierter Darstellung die wesentlichen Komponenten eines erfindungsgemäßen, insgesamt mit 1 bezeichneten Analysesystems. Als Lichtquelle dient ein Laser 2 (vorzugsweise ein Halbleiterlaser), der sichtbares Licht oder Licht aus dem nahen Infrarot emittiert. Das von der Lichtquelle 2 erzeugte Primärlicht wird durch eine Einkopplung 3 in einen Einstrahlungslichtleiter 4 eingekoppelt. Der Einstrahlungslichtleiter 4 wird auf einem Teil seiner Länge von der zentralen Faser eines optischen Faserbündels 5 gebildet, dessen vorderer Abschnitt als durch die Hautoberfläche in die Haut einsteckbarer Streulicht-Perkutansensor 7 ausgebildet ist. Das vordere, in der Haut 8 steckende Ende des Perkutansensors wird als Sensorkopf 9 bezeichnet.

Einzelheiten der Erzeugung und Detektion des Raman-gestreuten Lichts sind in Figur 2 in einer ebenfalls stark schematisierten vergrößerten Ausschnittsdarstellung zu erkennen. Der Sensorkopf 9 dringt durch die Hautoberfläche und die darunter liegenden Hautschichten Epidermis 11 und Dermis 12 in die Subcutis 13 derartig ein, daß das Untersuchungsvolumen 15 an dem in Einstichrichtung vorderen Ende des Sensorkopfes 9 interstitielle Flüssigkeit enthält.

Das Primärlicht tritt durch eine Lichtaustrittsfläche 18, die von der vorderen Stirnfläche des Einstrahlungslichtleiters 4 gebildet wird, in das Untersuchungsvolumen 15 ein. Um in dem Einstrahlungslichtleiter 4 entstehende Raman-Streuung und Fluoreszenz zu eliminieren, enthält dieser, vorzugsweise an seinem vordersten Ende, einen Bandpaßfilter 17, durch den sichergestellt wird, daß das in das Untersuchungsvolumen 15 eindringende Primärlicht extrem schmalbandig ist.



In dem Untersuchungsvolumen 15 entsteht durch Streuung Sekundärlicht, in dem sowohl Raman-Anteile als auch Rayleigh-Anteile und Fluoreszenz-Anteile enthalten sind.  
5 Ein großer Teil des gestreuten Sekundärlichts 19 dringt durch eine Lichteintrittsfläche 20 in einen Detektionslichtleiter 21 ein. Bei der dargestellten bevorzugten Ausführungsform besteht der Detektionslichtleiter 21 aus mehreren Lichtleitfasern 22, die mindestens auf beiden  
10 Seiten des Einstrahlungslichtleiters 4 vorgesehen sind.

Diese Ausführungsform zeigt, daß der Begriff "Detektionslichtleiter" nicht einschränkend dahingehend verstanden werden darf, daß es sich um ein einzelnes Lichtleitelement, insbesondere eine Lichtleitfaser, handelt. Vielmehr  
15 bezeichnet der Begriff "Detektionslichtleiter" die Gesamtheit der Lichtleitelemente, die bei einem erfindungsgemäßen System dazu dienen, das Streulicht von einer Lichteintrittsfläche 20 (die aus mehreren Teilflächen  
20 bestehen kann) zu dem Spektrometer zu transportieren. Der Detektionslichtleiter kann demzufolge sowohl von mehreren parallel verlaufenden als auch von mehreren hintereinander angeordneten Lichtleitelementen aus einem geeigneten transparenten Material bestehen, in dem das Detektionslicht transportiert wird. Entsprechendes gilt grundsätzlich  
25 auch für den Einstrahlungslichtleiter, wobei dieser allerdings im Bereich des Sensorkopfes vorzugsweise von einer einzigen zentralen Lichtleitfaser gebildet wird.

30 In den Lichtleitfasern 22 des Detektionslichtleiters 21 findet eine Reflexion an einer Reflexionsfläche 23 statt, die schräg zu der Achse des Primärlichts 16 geneigt ist. Sie verläuft auf der von dem Primärlichtstrahl 16a abgewandten Seite des Detektionslichtleiters 21.

Das detektierte Sekundärlicht wird in dem Detektionslichtleiter 21 zu einer wellenlängenselektiven Detektionseinrichtung 24 geleitet, an deren Eingang ein Notch-Filter (negierter Bandpaßfilter) vorgesehen ist, der die Wellenlänge des Primärlichts und damit die elastisch gestreuten Rayleigh-Anteile des Sekundärlichtes möglichst weitgehend eliminiert. In der Detektionseinrichtung 24 wird das detektierte Licht spektral zerlegt und das entstehende Spektrum, das die Informationen zur Bestimmung der Glucosekonzentration enthält, digital aufgezeichnet. Das digitalisierte Spektrum wird an eine elektronische Auswerteeinrichtung 26, z.B. einen Computer, übermittelt und ausgewertet. Dies geschieht vorzugsweise mittels eines multivariaten Auswerteverfahrens, wie es in der Spektroskopie eingesetzt wird (z.B. Principal Component Regression, Partial Least Squares. Derartige Verfahren sind beispielsweise beschrieben in:

H. Martens et al., "Multivariate Calibration", John Wiley & Sons, New York, NY 1989

A. Höskuldsson; "Prediction Methods in Science and Technology", Thor Publishing, Denmark 1996

Die Erzeugung des Primärlichts, die spektrale Zerlegung des Sekundärlichtes und die Auswertung des Spektrums können in getrennten Bauteilen stattfinden. In einem hochintegrierten tragbaren Analysesystem sind sie vorzugsweise in einem gemeinsamen Gerätegehäuse integriert.

Die Figuren 3 bis 11 verdeutlichen verschiedene bevorzugte Ausgestaltungen des Sensorkopfes 9. Dabei ist jeweils das vordere Ende des Sensorkopfes 9 derartig von einer semipermeablen Membran 30 umschlossen, daß Makromoleküle mit einem oberhalb der Ausschlußgrenze der Membran liegenden Molekulargewicht nicht in das von der Membran 30 umschlossene Untersuchungsvolumen 15 gelangen. Im

Rahmen der Erfindung wurde festgestellt, daß durch diese Maßnahme, insbesondere unter Berücksichtigung der weiter oben genannten bevorzugten Werte der Ausschlußgrenze, eine wesentliche Reduktion der störenden Fluoreszenz erreicht wird. Dies gilt insbesondere in dem bevorzugten Bereich der Primärlicht-Wellenlänge, d.h. im sichtbaren und sehr nahen infraroten Teil des Spektrums. Nach den Untersuchungsergebnissen der Erfinder ist in dem Spektralbereich zwischen 550 und 750 nm, insbesondere in dem Spektralbereich zwischen 570 und 650 nm die Unterdrückung des Fluoreszenzuntergrundes optimal.

Bei jeder der in den Figuren 3 bis 11 dargestellten Ausführungsformen wurden Maßnahmen ergriffen, um mittels einer Reflexionsfläche die Intensität des von dem Detektionslichtleiter 21 erfaßten Raman-gestreuten Lichts im Vergleich zu störenden Lichtanteilen zu erhöhen.

Bei der in den Figuren 3 und 4 dargestellten Ausführungsform besteht der Detektionslichtleiter 21 aus sechs Lichtleitfasern 22, die ringförmig um eine zentrale Lichtleiterfaser angeordnet sind, die den Einstrahlungslichtleiter 4 bildet. Die Gesamtheit der Lichtleitfasern 22 bildet demzufolge einen Detektionslichtleitring 33, der den zentralen Einstrahlungslichtleiter 4 umgibt. Sämtliche Fasern sind (wie in der Lichtleitfasertechnik üblich) von einem Cladding 32 umgeben, dessen Brechungsindex geringer als der des Fasermaterials ist. Dadurch wird in bekannter Weise der Lichttransport in den Fasern mittels Totalreflexion bewirkt, und die Fasern sind optisch voneinander getrennt.

Bei der in Figur 3 dargestellten Ausführungsform wird die Lichteintrittsfläche 20 des Detektionslichtleiters 21 von den Stirnflächen der Lichtleitfasern 22 gebildet, die

senkrecht zu der Faserachse verlaufen ("flat face"-Anordnung). Eine Reflexionsfläche 23 wird von der inneren Oberfläche eines Reflektorelementes 34 gebildet, das das Untersuchungsvolumen 15 seitlich begrenzt und kein Bestandteil des Detektionslichtleiters 21 ist. Sie ist zu der Achse A des aus der Lichtaustrittsfläche 18 austretenden Primärlichtstrahls 16a unter einem Winkel  $\alpha$  derartig geneigt, daß das gestreute Sekundärlicht 19 in Richtung auf die Lichteintrittsfläche 20 des Detektionslichtleiters 21 reflektiert wird, d.h. in erhöhtem Ausmaß in den Detektionslichtleiter 21 eindringt.

Das Reflektorelement 34 ist bei der in den Figuren 3 und 5 dargestellten bevorzugten Ausführungsform als Reflexionshülse 35 gestaltet, die den Primärlichtstrahl 16a umschließt und leicht konisch geneigte Seitenwände hat.

Vorzugsweise besteht das Reflektorelement 34 insgesamt aus einer dünnen Folie eines hochreflektierenden Metalls, beispielsweise Gold. Grundsätzlich kann es jedoch auch aus einem selbst nicht reflektierenden Material wie beispielsweise Kunststoff bestehen, das - vorzugsweise auf der dem Primärlichtstrahl 16a zugewandten Innenseite - eine reflektierende (metallische) Beschichtung aufweist.

In der Wand der Reflexionshülse 35 sind Löcher 36 vorgesehen, um - zusätzlich zu der vorderen Hülsenöffnung 37, durch die der Primärlichtstrahl 16a dringt - den Flüssigkeitsaustausch mit dem von der Reflexionshülse 35 umschlossenen Volumen zu verbessern. Auch bei dieser Ausführungsform sind vorzugsweise geeignete Filterbeschichtungen vorgesehen, nämlich ein Bandpaßfilter 17 an der Lichtaustrittsfläche 18 und ein Notch-Filter 27 an der Lichteintrittsfläche 20 (in Figur 3 der Übersichtlichkeit halber nur bei einer Lichtleitfaser 22 dargestellt).

Die in den Figuren 5 und 6 dargestellte Ausführungsform unterscheidet sich von den Figuren 3 und 4 nur dadurch, daß der Lichtleitring 33 nicht von einer Mehrzahl einzelner Fasern 22, sondern von einem Lichtleitertubus 38 gebildet wird. Dadurch wird (bei gegebenem Außendurchmesser) die Lichteintrittsfläche vergrößert und der für die Leitung des Detektionslichts zur Verfügung stehende Querschnitt erhöht. Allerdings ist die Herstellung erheblich schwieriger als bei der in den Figuren 3 und 4 dargestellten Ausführungsform.

Auf Basis von im Rahmen der Erfindung durchgeführten Untersuchungen lassen sich zu den bevorzugten Abmessungen der Reflexionshülse 35 folgende Angaben machen:

- 15 - Der Neigungswinkel  $\alpha$  der Reflexionsfläche 23 zu der Achse A des Primärlichtstrahles 16a sollte sehr spitz sein, wobei Werte von weniger als 10 Grad bevorzugt sind.
- Die axiale Länge der Reflexionshülse liegt vorzugsweise zwischen 1 mm und 20 mm, wobei als Untergrenze Werte von 3 mm oder 5 mm und als Obergrenze 10 mm bevorzugt sind.

Die geringe Neigung der Reflexionshülse führt dazu, daß sich das Untersuchungsvolumen 15 über die vordere Hülsenöffnung 37 hinaus nach vorne erstreckt. Dadurch ist das Untersuchungsvolumen 15 besonders groß, wodurch die detektierte Raman-Intensität erhöht wird. Die Größe des Untersuchungsvolumens 15 wird auch dadurch positiv beeinflusst, daß eine dünnwandige Reflexionshülse 35 verwendet wird, deren hinterer (dem Detektionslichtleiter zugewandter) Durchmesser mit dem anschließenden Abschnitt des Detektionslichtleiters näherungsweise übereinstimmt. Dadurch wird das bei gegebenem Durchmesser des Sensorkopfes 9 mögliche Untersuchungsvolumen maximiert.

Den Figuren 7 bis 11 ist gemeinsam, daß (wie auch bei Figur 2) die Reflexionsfläche 23 von einer äußeren Begrenzungsfläche 40 des Detektionslichtleiters 21 gebildet wird, die von dem aus der Lichtaustrittsfläche 18 austretenden Primärlichtstrahl 16a abgewandt ist.

In Figur 7 ist die Geometrie gemäß Figur 2 deutlicher dargestellt. Die Lichteintrittsfläche 20 des Detektionslichtleiters 21 wird von Seitenflächen der Lichtleitfasern 22 gebildet, die achsparallel verlaufen und dem Primärlichtstrahl 16a zugewandt sind. Der Einstrahlungslichtleiter 4 ist kürzer als der Detektionslichtleiter 21, so daß das Untersuchungsvolumen 15 nach hinten von der Lichtaustrittsfläche 18 des Einstrahlungslichtleiters 4 und zu den Seiten hin von der Lichteintrittsfläche 20 des Detektionslichtleiters 21 umschlossen ist. Auch hier sind die genannten Bandpaß- bzw. Notch-Filter 17, 27 vorgesehen. Die Filterung des Detektionslichts wird zusätzlich dadurch verbessert, daß in dem Detektionslichtleiter möglichst nah bei der Lichteintrittsfläche 20 ein zusätzlicher Notch-Filter 38 integriert ist.

Bei der in den Figuren 9 und 10 dargestellten Variante wird das vorderste Ende des Detektionslichtleiters 21 von einem transparenten Ringsegmentkörper 41 gebildet, dessen konische Außenfläche als Reflexionsfläche 23 dient. Er hat eine zentrale Ausnehmung 42, die mit dem Einstrahlungslichtleiter 4 fluchtet. Die Begrenzungswand der Ausnehmung 42 bildet die Lichteintrittsfläche 20 des Detektionslichtleiters 21 und umschließt das Untersuchungsvolumen 15.

Mit dem Begriff "Ringsegmentkörper" wird in diesem Zusammenhang ein transparenter Körper bezeichnet, der eine

konische äußere Begrenzungsfläche 40 und eine zentrale Ausnehmung der dargestellten Art hat. Seine dem anschließenden Teil des Detektionslichtleiters 22 zugewandte Fußfläche 44 fluchtet mit dem Detektionslichtleitring 33.

5 Der Ringsegmentkörper muß jedoch kein vollständiger Kegelstumpf sein. Vielmehr ist es vorteilhaft, wenn er - wie dargestellt - in mehrere Segmente unterbrochen ist, zwischen denen spaltförmige Flüssigkeitsaustauschöffnungen 43 vorhanden sind, durch die der Flüssigkeitsaus-  
10 tausch zwischen dem Untersuchungsvolumen 15 und dem Raum außerhalb des Ringsegmentkörpers 41 verbessert wird.

Die gewünschten Reflexionseigenschaften der Reflexionsfläche 23 können beispielsweise durch eine Beschichtung  
15 mit einem Cladding erreicht werden, so daß an der Begrenzungsfläche des Detektionslichtleiters 21 Totalreflexion stattfindet. Bevorzugt ist jedoch eine metallisch spiegelnde Beschichtung der Begrenzungsfläche 40, die die Reflexionsfläche 23 bildet. Gemäß einer besonders bevor-  
20 zugten Ausführungsform ist die Begrenzungsfläche 40 mit einer Filterbeschichtung 45 beschichtet, die das Raman-gestreute Licht reflektiert, jedoch für die Wellenlänge des Primärlichts durchlässig ist. Dadurch wird das S/N-Verhältnis verbessert.

25 Die Ausführungsformen der Figuren 9/10 und 11 unterscheiden sich analog zu den Figuren 3/4 und 5/6 durch die Verwendung unterschiedlicher Typen eines Lichtleitringes 33, nämlich aus einer Mehrzahl von Lichtleitfasern 22 oder  
30 aus einem tubusförmigen Lichtleitelement 38.

Gemäß den im Rahmen der Erfindung angestellten Untersuchungen sollten bei den in den Figuren 7 bis 11 dargestellten Ausführungsform, bei der die Reflexionsfläche 23  
35 von einer äußeren Begrenzungsfläche des Detektionslicht-

leiters 21 gebildet wird, der Neigungswinkel  $\beta$  der Reflexionsfläche 23 zu der Achse des Primärlichtstrahls 16a vorzugsweise zwischen  $10^\circ$  und  $40^\circ$  liegen. Die Ergebnisse von Untersuchungen dieser Art sind in den Figuren 12 bis  
 5 14 graphisch dargestellt.

Figur 12 zeigt die Ergebnisse von Simulationsexperimenten für unterschiedliche Meßgeometrien. Dargestellt ist

- die Abhängigkeit der absoluten Raman-Leistung  $P_{RA}$  (rechte Ordinate) von dem Winkel  $\beta$  als Folge nicht miteinander verbundener Kreuze, und
- die Relation der Raman-Leistung  $P_{RA}$  zu der Summe aus detektierter Leistung des eingestrahltten Lichtes  $P_{PR}$  (Rayleigh-gestreutes und reflektiertes Primärlicht; linke Ordinate) als durch eine gestrichelte Linie verbundene Kreuze.

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Meßgeometrie gemäß Figur 7, wobei die Reflexionsfläche mit einer Filterbeschichtung beschichtet ist, so daß das  
 20 Raman-gestreute Licht an der Reflexionsfläche 23 reflektiert, das Primärlicht hingegen durchgelassen wird. Man erkennt, daß hier sehr gute Ergebnisse sowohl hinsichtlich der absoluten Intensität des Raman-Lichtes als auch  
 25 hinsichtlich des Verhältnisses zwischen  $P_{RA}$  und  $P_{PR}$  bei relativ kleinen Winkeln, vor allem zwischen etwa  $15^\circ$  und etwa  $35^\circ$  erreicht werden.



RDG 110/00/DE

## Patentansprüche

5

1. System zur reagenzienfreien Bestimmung der Konzentration eines Analyten im lebenden Gewebe, umfassend einen Lichtsender (2) zum Erzeugen von monochromatischem Primärlicht,

10

einen Streulicht-Perkutansensor (7), der

15

- durch die Hautoberfläche in die Haut (8) einsteckbar ist, so daß sich ein Sensorkopf am Vorderende des Streulicht-Perkutansensors (7) in der Haut (8) befindet,

20

- einen Einstrahlungslichtleiter (4) einschließt, in dem Primärlicht (16) durch die Hautoberfläche (10) in das Körperinnere geleitet wird, und der an seinem Vorderende eine Lichtaustrittsfläche (18) aufweist, durch die das Primärlicht (16) aus dem Einstrahlungslichtleiter (4) in ein Untersuchungsvolumen (15) in dem Körper eindringt, und

25

- einen Detektionslichtleiter (21) einschließt, der an seinem Vorderende eine Lichteintrittsfläche (20) aufweist, durch die in dem Untersuchungsvolumen (15) gestreutes Sekundärlicht (19) in den Detektionslichtleiter (21) eindringt, und in dem das Sekundärlicht durch die Hautoberfläche (10) aus dem Körper heraus geleitet wird,

30

und

eine mit dem Detektionslichtleiter (21) verbundene wellenlängenselektive Detektionseinrichtung (24) zur Detektion von Raman-gestreuten Anteilen des Sekundärlichts und einer Auswerteeinrichtung (26) zur Ermittlung der Konzentration des Analyten aus den Raman-gestreuten Anteilen des Sekundärlichts.

2. System nach Anspruch 1, bei welchem der Analyt Glucose ist.

10

3. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem der Streulicht-Perkutansensor (7) so ausgebildet ist, daß sich die Lichtaustrittsfläche (18) des Einstrahlungslichtleiters (4) und die Lichteintrittsfläche (20) des Detektionslichtleiters (21) bei in die Haut eingestecktem Perkutansensor in der Subcutis befinden, so daß das Untersuchungsvolumen (15) interstitielle Flüssigkeit enthält.

15

4. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem das Primärlicht (16) mit nur einer Wellenlänge eingestrahlt wird und eine solche Wellenlänge hat, daß spontane Raman-Streuung entsteht.

20

5. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem die Wellenlänge des Primärlichts (16) höchstens 900 nm, bevorzugt höchstens 800 nm, besonders bevorzugt höchstens 600 nm beträgt.

25

6. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem zur Ermittlung der Konzentration des Analyten aus dem Raman-Spektrum ein multivariates Auswerteverfahren verwendet wird.

30

7. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem am Vorderende des Streulicht-Perkutansensors (7) eine semipermeable Membran (30) so angeordnet ist, daß der Zutritt von Makromolekülen mit einem Molekulargewicht oberhalb der Ausschlußgrenze der semipermeablen Membran (30) zu dem Untersuchungsvolumen (15) verhindert wird.
8. System nach Anspruch 7, bei welchem die Ausschlußgrenze der semipermeablen Membran (30) höchstens 50 kDa, bevorzugt höchstens 20 kDa beträgt.
9. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem der Streulicht-Perkutansensor (7) einen Detektionslichtleitring (33) einschließt, der einen zentralen Einstrahlungslichtleiter (4) umgibt.
10. System nach Anspruch 9, bei welchem der Detektionslichtleitring (33) von einer Mehrzahl von ringförmig um den Einstrahlungslichtleiter (4) angeordneten Lichtleitfasern (22) gebildet wird.
11. System nach Anspruch 9, bei welchem der Detektionslichtleitring (33) von einem den Einstrahlungslichtleiter (4) umschließenden Lichtleitertubus (38) gebildet wird.
12. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem der Sensorkopf eine das Raman-gestreute Licht reflektierende Reflexionsfläche (23) einschließt, die so ausgebildet und angeordnet ist, daß der aus der Lichtaustrittsfläche (18) austretende Primärlichtstrahl (16a) nicht auf die Lichteintrittsfläche (20) reflektiert wird, jedoch der von dem Detektionslichtleiter (21) erfaßte Detektionsbereich durch die

Reflexionsfläche (23) in Richtung auf den Primärlichtstrahl (16a) orientiert wird.

- 5 13. System nach Anspruch 12, bei welchem die Reflexionsfläche (23) von einer Begrenzungsfläche (40) des Detektionslichtleiters (21) auf der Seite des Detektionslichtleiters (21) gebildet wird, die von dem aus der Lichtaustrittsfläche (18) austretenden Primärlichtstrahl (16a) abgewandt ist.
- 10 14. System nach Anspruch 13, bei welchem die Begrenzungsfläche (40) mit einer Filterbeschichtung (45) beschichtet ist, die das Primärlicht durchläßt, aber das Raman-gestreute Licht reflektiert.
- 15 15. System nach Anspruch 13, bei welchem die Reflexionsfläche (23) unter einem Winkel ( $\beta$ ) zwischen  $10^\circ$  und  $40^\circ$  zu der Achse (A) des aus der Lichtaustrittsfläche austretenden Primärlichtstrahls (16a) geneigt ist.
- 20 16. System nach einem der Ansprüche 13 bis 15 in Verbindung mit Anspruch 9, bei welchem das Vorderende des Detektionslichtleiters (21) als transparenter Ringsegmentkörper (41) mit einer konischen Reflexionsfläche (23) und einer zentralen Ausnehmung (42) gebildet wird, wobei die Ausnehmung (42) mit dem Einstrahlungslichtleiter (4) fluchtet.
- 25 17. System nach Anspruch 12, bei welchem die Reflexionsfläche (23) von einer Oberfläche eines Reflektorelementes (34) gebildet wird, das eine seitliche Begrenzung des Untersuchungsvolumens (15) bildet, wobei die Reflexionsfläche (23) zu der Achse (A) des aus der Lichtaustrittsfläche (18) austretenden Primärlichtstrahls (16a) derartig geneigt ist, daß das
- 30
- 35

gestreute Sekundärlicht (19) auf die Lichteintrittsfläche (20) des Detektionslichtleiters (21) konzentriert wird.

- 5 18. System nach Anspruch 17, bei welchem die Reflexionsfläche unter einem Winkel ( $\alpha$ ) von weniger als  $10^\circ$  zu der Achse (A) des aus der Lichtaustrittsfläche (18) austretenden Primärlichtstrahls (16a) geneigt ist.
- 10 19. System nach einem der Ansprüche 17 oder 18, bei welchem das Reflektorelement (34) eine den Primärlichtstrahl (16a) umschließende Reflexionshülse (35) ist.
- 15 20. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei welchem der Streulicht-Perkutansensor (7) einen Durchmesser von höchstens 2 mm, vorzugsweise höchstens 1 mm und besonders bevorzugt höchstens 0,5 mm hat.

RDG 110/00/DE

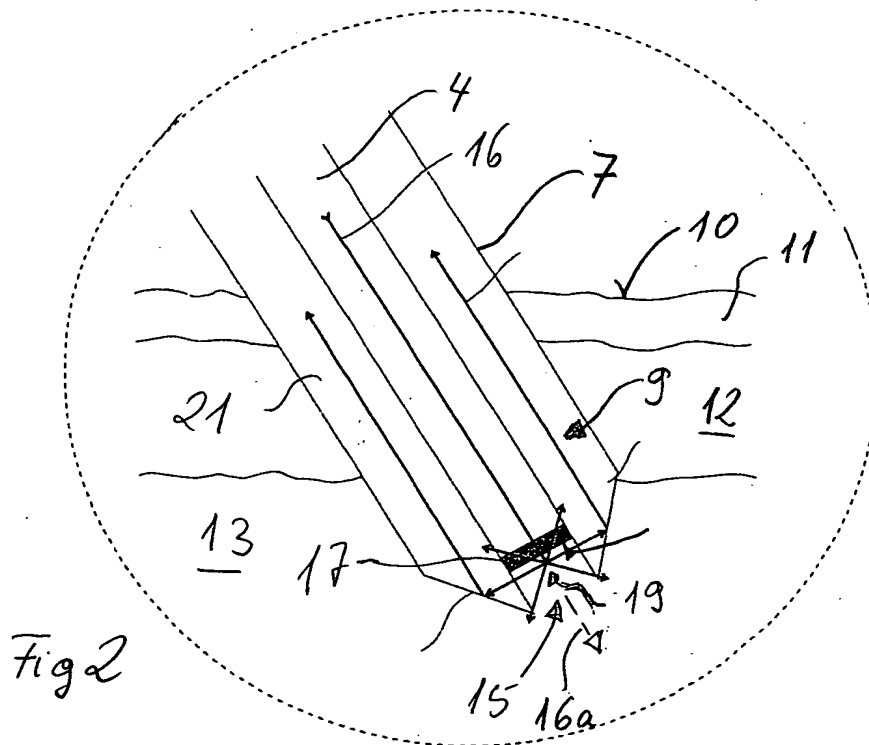
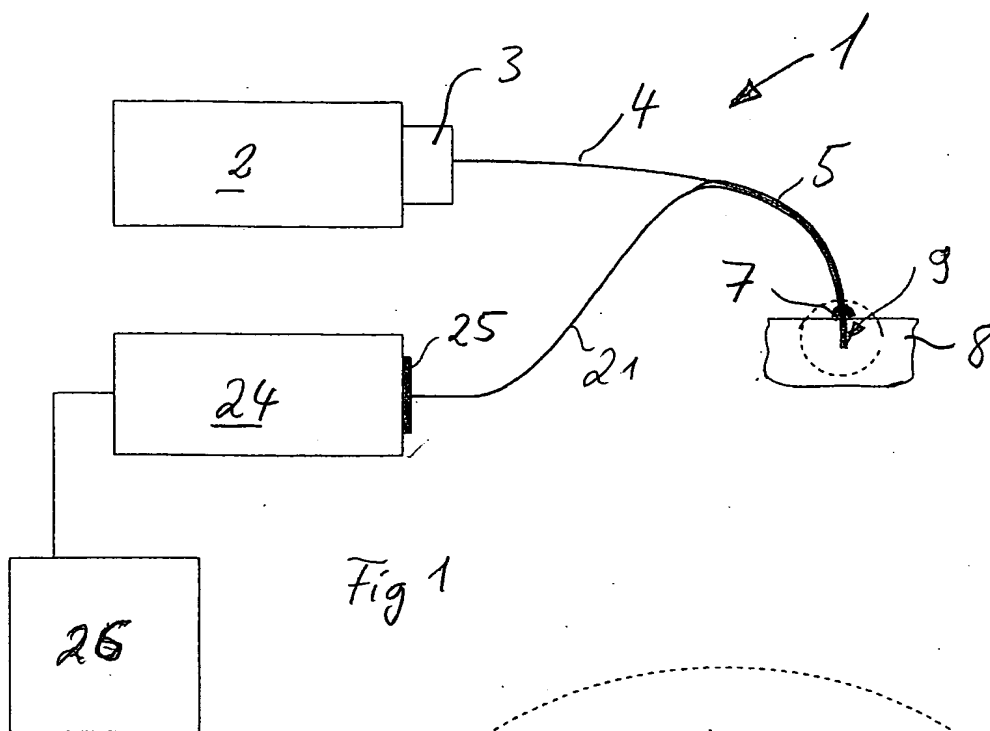
## Zusammenfassung

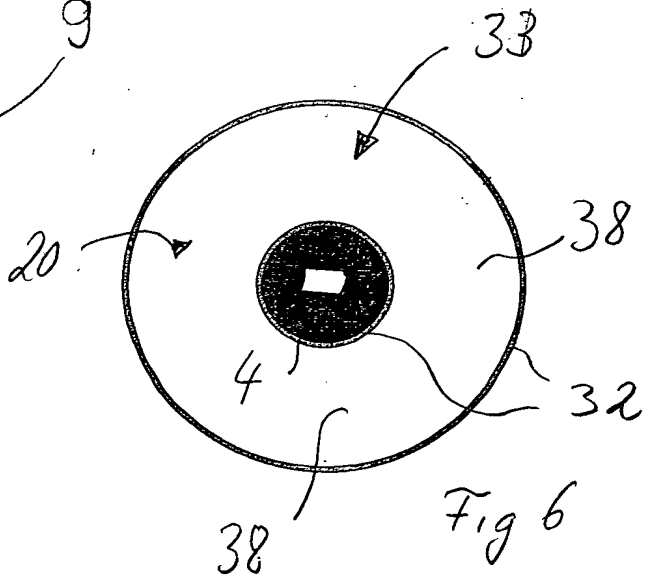
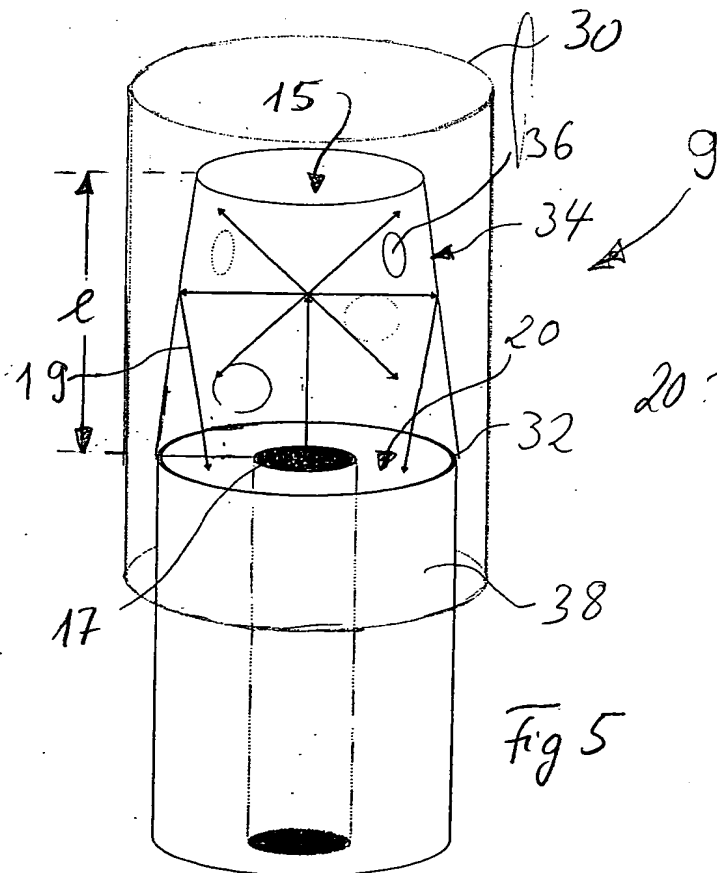
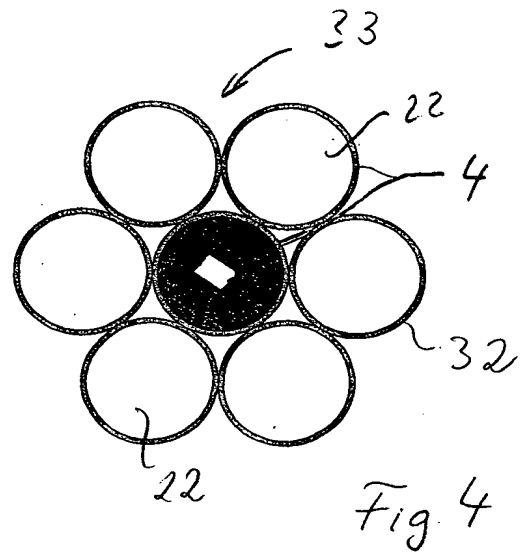
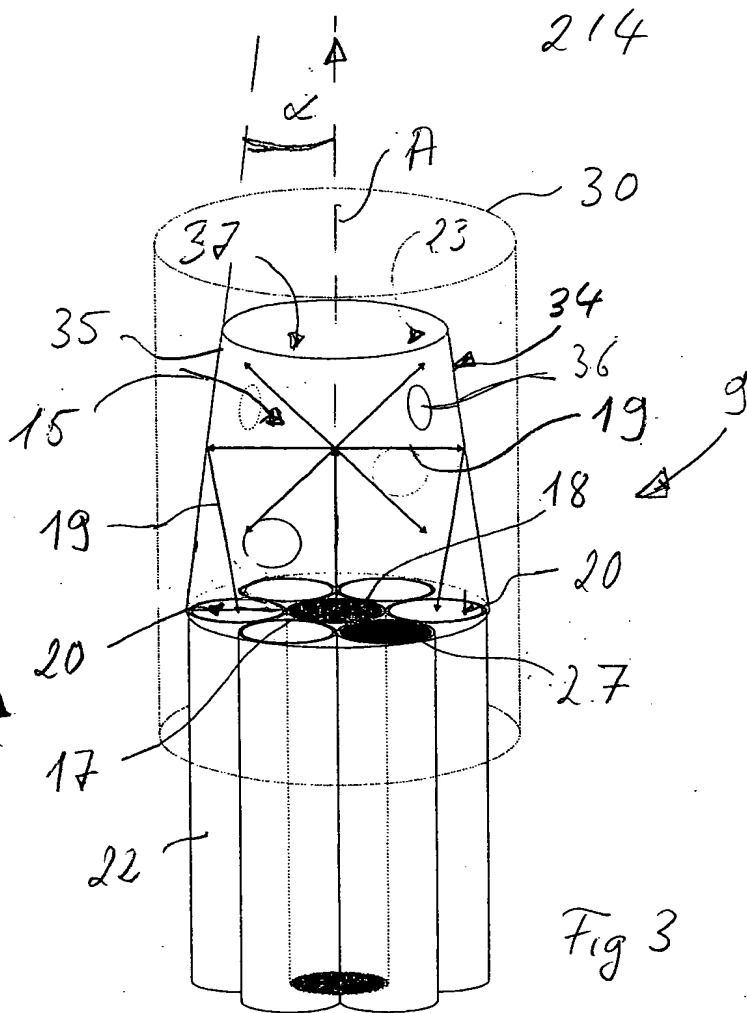
5

System zur reagenzienfreien Bestimmung der Konzentration eines Analyten im lebenden Gewebe, mit einem Lichtsender (2) zum Erzeugen von monochromatischem Primärlicht, einem Streulicht-Perkutansensor (7), der einen Einstrahlungslichtleiter (4) und einen Detektionslichtleiter (21) einschließt, einer mit dem Detektionslichtleiter (21) verbundene wellenlängenselektive Detektionseinrichtung (24) zur Detektion von Raman-gestreuten Anteilen des Sekundärlichts und einer Auswerteeinrichtung (26) zur Ermittlung der Konzentration des Analyten aus den Raman-gestreuten Anteilen des Sekundärlichts.

20

(Fig. 1)







3/4

